

Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu,  
Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju, intenzivno liječenje i terapiju boli

## **OPĆA ANESTEZIJA U PACIJENTICE S HEREDITARNIM ANGIOEDEMOM**

### **GENERAL ANAESTHESIA IN A PATIENT WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA**

*Marija Matas, Dunja Anzulović, Slobodan Mihaljević, Ljiljana Mihaljević*

*Prikaz bolesnice*

*Ključne riječi:* hereditarni angioedem, deficit inhibitora C1-esteraze, anestezija

**SAŽETAK.** Hereditarni angioedem (HAE) je rijetka bolest karakterizirana atakama lokaliziranih edema, najčešće kože udova, lica, vrata te sluznice probavnoga ili dišnog sustava koji mogu, kad zahvate dišne putove, ugroziti i život. Ovaj poremećaj je rezultat nasljednog deficita inhibitora C1-esteraze. Ovdje ćemo prikazati perioperativni tijek pacijentice s hereditarnim angioedemom kojoj je radi nalaza kroničnog cervicitisa (CIN III) planirana konizacija.

*Case report*

*Key words:* hereditary angioedema, C1-esterase inhibitor deficiency, anaesthesia

**SUMMARY.** Hereditary angioedema (HAE) is a rare condition characterised by episodic attacks of oedema most often affecting the extremities, face, neck or the mucosal tissues of the gastrointestinal and respiratory tracts which can, when it affect airway, also be life threatening. This disorder is a result of an inherited deficiency or dysfunction of C1-esterase inhibitor. We describe here the peri-operative management of a woman with hereditary angioedema undergoing conisation following CIN III.

## **Uvod**

Hereditarni angioedem je autosomno dominantno nasljedna bolest koja nastaje kao posljedica nedostatka inhibitora C1-esteraze. Uloga toga inhibitora je da spriječi esterolitičku funkciju C1 esteraze i aktivaciju komplementa. Stoga u bolesnika s manjkavom funkcijom C1 inhibitora dolazi do spontane aktivacije komplementa, a time i do oslobađanja aktivnih supstancija koje lokalno izazivaju edem subkutanog i submukoznog tkiva šireći postkapilarne venule i povećavajući njihovu propusnost. Stres, anksioznost, trauma (uključujući i operacije) te različiti lijekovi mogu biti okidač za nastanak epizode angioedema, ali uzrok ponekad može biti i potpuno nepredvidljiv. Napadaji edema obično prolaze spontano, nakon čega slijedi razdoblje remisije. Smrtnost kao posljedica angioedema doseže i do 15–33%, a većinom je posljedica edema epiglotisa, larinksa i traheje, tj. gušenja.<sup>1</sup>

## **Prikaz bolesnice**

Tridesetčetverogodišnja pacijentica (visoka 1,65 m; težina 56 kg) s hereditarnim angioedemom primljena je u bolnicu zbog abnormalnog citološkog i patohistološkog nalaza (cervicitis chr., CIN III), a radi planiranog operativnog zahvata (konizacije). Iz anamneze: pacijentica je u djetinjstvu apendektomirana, boluje od kroničnog alergijskog rinitisa i laringitisa, a od 1995. godine zna da boluje i od hereditarnog angioedema te se od

tada redovito kontrolira kod imunologa. Sporadično su joj se javljali lokalizirani edemi ruku i nogu, spontani i na mjestima pritiska i nakon stomatoloških zahvata (krvarenja iz zubnog mesa i karijes), te je tada u terapiji koristila Decortin i Hygroton 1x1 tbl. U travnju 2010. godine u sklopu preoperativne pripreme nađene su izrazito visoke vrijednosti D-dimera (4988, normalna vrijednost < 500) i trombocita (Tr 501) bez jasnog razloga, te se upućuje na kompletnu reevaluaciju. U svibnju 2010. godine rutinski lab. testovi su bili u granicama normale, D-dimeri su i dalje bili povišeni (3,83 mg/L), ukupni komplement blago snižen, C1-inhibitor 0,05 g/L, RF 4,0 IU/ML. U studenom 2010. godine C1-inhibitor 0,09 g/L, koagulacijski status uredan, više ne predstavlja kontraindikaciju te se pacijentica počinje pripremati za operativni zahvat. U preoperativnoj pripremi pacijentica će kontinuirano primati Danazol 2x300 mg, te C1 inhibitor (peri-proceduralno 1500 jed. 72-48 sati prije zahvata + pp poslije zahvata 1000–2000 jed.). Fizikalni status pacijentice uredan, EKG: sinus ritam, 70/min, Rtg srca i pluća: nalaz uredan.

U premedikaciji pacijentica je primila Dormicum 7,5 mg, te Reglan 1 amp iv, a večer prije zahvata Fraxiparine 0,4 mL sc. Operacija se učini pod totalnom intravenoskom anestezijom s Dormicumom 3 mg, Fentanylom 0,05 mg, Ketanestom 50 mg; održavana je kombinacijom kisika i dušičnog oksidula. Po završetku zahvata pacijentica se uredno i bez ikakvih komplikacija budi iz anestezije te se premješta na ginekološki odjel. Poslije-

operacijski tijek uredan uz antibiotsku i antiagregacijsku terapiju (Andol 1x100 mg; Hiramycin 2x100 mg) te se pacijentica peti postoperativni dan otpušta kući.

## Rasprava

Hereditarni angioedem je rijetka bolest koja nastaje kao posljedica nedostatnosti ili poremećaja jednoga gena (C1EI) smještenog na kromosomu 11.<sup>2</sup> Nasljeđuje se autosomno dominantno. Do sada je u pacijenata identificirano oko 150 različitih mutacija toga gena. Bolest se javlja s prevalencijom od oko 1: 50 000–1: 150 000,<sup>3</sup> podjednako često se pojavljuje u muškaraca i žena. Postoje dvije glavne genetičke varijante hereditarnog angioedema: tip I (85% slučajeva) koju čine bolesnici s kvantitativno smanjenom razinom inhibitora u serumu, kao posljedicom smanjene sinteze, te tip II (15% slučajeva), koju čine bolesnici s biološki mutiranim proteinom koji se dostatno izlučuje, ali je nefunkcionalan.<sup>4</sup> Osim *nasljednog*, postoji i *stečeni oblik* angioedema koji nastaje kao posljedica pojačanog iskorištavanja C1-inhibitora zbog aktivacije komplementa tumorskim stanicama, ili postojanja antitijela protiv C1-inhibitora.<sup>5</sup> C1-esteraza inhibitor je  $\alpha$ 2-globulina, koji se sintetizira u jetri, a inhibira nekoliko serumskih esteraza, ponajviše one iz prve komponente komplementa (C1-esteraze). Osobe kojima nedostaje C1-inhibitor ne mogu kontrolirati spontanu, najčešće stresom uzrokovanu aktivaciju komplementa, čime dolazi do oslobađanja vazoaktivnih tvari (C2 i kinin), koje lokalno izazivaju edem i povećanje permeabilnosti kapilara. Inhibitor C1-esteraze nije samo inhibitor sustava komplementa, nego i koagulacijskog, fibrinolitičkog i kininskog sustava (inhibira i faktor XIIa, XIa, kalikrein, plazmin i tkivni aktivator plazminogena).<sup>6</sup>

*Hereditarni angioedem* je karakteriziran epizodama (atakama) lokaliziranih otoka lica, trupa, udova, probavnih i dišnih putova, koji se pojavljuju s različitim učestalosti, od jednom u životu, do jednom tjedno.<sup>7</sup> Bolest se najčešće manifestira do trećeg desetljeća. Prema učestalosti najčešće zahvaća lice pa vrat, udove i trup, ali redosljed u pojedinim obiteljima može biti i drugačiji. Najčešće je zahvaćeno rahlo vezivno tkivo, a edemi obično izgledaju kao bezbolne, blijede, u početku jače, a kasnije slabo ograničene otekline koje ne svrbe.<sup>7</sup> Edem larinksa se može javiti kao izolirani edem ili zajedno s edemom usnica, jezika, uvule i mekog nepca. Laringealne atake se rjeđe javljaju u pacijenata iznad 45 godina života i obično se razvijaju kroz nekoliko sati (7 h).<sup>8</sup> Iako svaka od laringealnih ataka ima potencijal da postane životno ugrožavajuća, većina ih se riješi spontano prije potpune opstrukcije dišnog puta; jedna je velika studija zabilježila samo dvije intubacije i četiri krikotireodotomije u 342 laringealna edema.<sup>9</sup> U probavnom sustavu edemi mogu zahvatiti bukalnu sluznicu, nepčane lukove te farinks, a edemi želuca i crijeva mogu izazvati napade jakih grčevitih bolova te takvi bolesnici mogu biti upućeni i na nepotrebni kirurški zahvat. Infekcije *Helicobacter pylori* mogu biti oki-

dač ovakvim napadima, te eradikacija ove bakterije može znatno smanjiti učestalost abdominalnih ataka.<sup>10</sup> Pojavi edema često prethodi trauma određenog dijela tijela, čak i stomatološki zahvati, emocionalni stres, trudnoća, duže sjedenje ili stajanje, neki lijekovi (ACE-inhibitori, tramadol),<sup>11</sup> određena hrana, hladnoća. Bolesnici također opisuju učestalu pojavu edema u istom području. Dijagnoza hereditarnog edema se postavlja prema kliničkoj slici te sniženim vrijednostima C4 komponente komplementa, budući da se C3 i C4 određuju u većini laboratorija (skrining), a konačna se dijagnoza postavlja nalazom niskih vrijednosti ili smanjene funkcije inhibitora C1 esteraze.<sup>12</sup>

Bolest se liječi prepoznavanjem i izbjegavanjem provocirajućih čimbenika te simptomatskom terapijom, transfuzijama svježe smrznute plazme<sup>13</sup> i nekim lijekovima. Svježe smrznuta plazma ne osigurava potpunu zaštitu od napada, ali je alternativa ukoliko C1-inhibitor nije dostupan. Odraslima se obično daju dvije doze SSP, 1–2 h prije operacije.<sup>13, 22</sup> Dvije se vrste lijekova koriste: fibrinolitički inhibitori kao što su  $\epsilon$ -aminokapronska kiselina ili traneksamična kiselina, te androgeni koji povećavaju sintezu C1-inhibitora, a od kojih se najviše upotrebljava Danazol.<sup>14</sup> U osoba s HAE-om koncentracija inhibitora se vraća na normlu tek nakon višednevnog uzimanja Danazola, tako da on ne može utjecati na već postojeći edem. Da bi spriječili pojavu edema grla u osoba s HAE-om, Danazol valja uzimati u punoj dozi, 3x300 mg na dan, nekoliko tjedana prije i nakon kirurškog zahvata na licu, usnoj šupljini ili tonzilama. Danazol je kontraindiciran u djece dok im kosti ne dosegnu odgovarajući rast te u trudnica, a u žena može izazvati poremećaje menstrualnog ciklusa.<sup>15</sup> Glukokortikoidi i antihistaminici, kao ni adrenalin, nisu korisni u liječenju hereditarnog angioedema, te ih treba izbjegavati.<sup>16</sup> Najbolji lijek za liječenje hitnih stanja je preparat inhibitora C1-esteraze koji se dobiva iz svježe ljudske plazme,<sup>17</sup> a može se koristiti i profilaktički prije kirurškog zahvata, kad se očekuje ataka bolesti.<sup>15, 18</sup> Što se tiče anestezije kod pacijenata s HAE-om, preferira se, ukoliko nema kontraindikacija i ukoliko je moguće, ovisno o kirurškom zahvatu koristiti regionalnu anesteziju, jer se time izbjegavaju manipulacije dišnog puta koje svakako mogu biti okidač za ataku angioedema. Ukoliko se međutim opća anestezija ne može izbjeći ventilacija na masku se preferira nad endotrahealnom intubacijom.<sup>15</sup> LMA se također smatra potencijalnim uzrokom traume dišnog puta, te se treba izbjegavati. Ukoliko se javi stridor, laringospazam ili bilo koji drugi znak prijetećeg respiratornog aresta, pacijentu odmah treba osigurati dišni put (intubirati ga)<sup>9, 19</sup> jer ako se edem razvije intubacija može biti otežana, a ponavljanje pokušaja može dovesti do fatalne opstrukcije dišnog puta, te potrebe za intubacijom pomoću fiberbronhoskopa ili čak i za hitnom traheotomijom.<sup>20</sup> Premedikacija anksiolitičkim lijekovima je kod ovih pacijenata izrazito važna, jer preoperativni stres također može potaknuti napad.<sup>16</sup> Sukcinilkolin se smatra sigurnim za upotrebu,<sup>21</sup> a o upotrebi inhalacijskih anestetika u literaturi nema dovoljno

podataka. Ukoliko nema nikakvih znakova opstrukcije dišnog puta i ukoliko to ne zahtijeva težina kirurškog zahvata, pacijent poslije operacije ne treba intenzivni nadzor.<sup>16</sup>

## Zaključak

Pacijenti s hereditarnim angioedemom zaslužuju posebnu pozornost kad je riječ o anesteziji i kirurškom zahvatu. Ključ za sigurno perioperativno liječenje je svakako dobro poznavanje bolesti te adekvatna profilaksa i preoperacijska priprema koja zahtijeva multidisciplinarni pristup i suradnju.

## Literatura

- Warren Heymann et al. Angioedema, Hereditary. Medicine, updated 14 Apr 2010.
- Zuraw BL. Hereditary angioedema. New Engl J Med 2008; 359:1027–36.
- Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D. Angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. Ann Allergy, Asthma, Immunol 2005;94:498–503.
- Davis AE. Mechanism of angioedema in first complement component deficiency. Immunol Allergy Clinics North America 2006;26:633–51.
- Gompels MM et al. C1-inhibitor deficiency: consensus document. Clin Exp Immunol 2005;139(3):379–94.
- Davis A E. The pathophysiology of hereditary angioedema. Clin Immunol 2005;114(1):3–9.
- Hereditary angioedema, new findings concerning symptoms, affected organs and course, Am J Med 2006;119(3) 267–74.
- Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. Mayo Clinic Proceedings 2000;75:349–54.
- Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Arch Int Med 2003;163:1229–35.
- Visy B, Fust G, Bygum A et al. Helicobacter pylori infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. Helicobacter 2007;12:251–7.
- Hallberg P, Brenning G. Angioedema induced by tramadol –potentially life-threatening condition. Eur J Clin Pharmacol 2005;60:901–3.
- Bowen T et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis Therapy and Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol 2004;114(3): 629–37.
- Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. Ann Allergy, Asthma, Immunol 2007; 98:383–8.
- Kreu W, Martinez-Sauger I, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to Danazol prophylaxis. Transfusion. May 20 2009.
- Thirukkamu M, Salaunkey K. Successful management of a patient in labour with hereditary angioedema. Internet J Anesthesiol 2010: Volume 27 Number 2
- Wall RT, Frank M, Hahn M. A review of 25 patients with hereditary angioedema requiring surgery. Anesthesiology 1989; 71:309–11.
- Choi G, Soeters MR, Farkas H. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. Transfusion 2007;47:1028–32.
- Longhurst HJ. Emergency treatment of acute attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: what is the evidence? Intern J Clin Pract 2005;59:597–9.
- Jensen NF, Weiler JM. C1 esterase inhibitor deficiency, airway compromise and anesthesia. Anesth Analg 1998;87: 480–8.
- Zuraw BL. Current and future therapy for hereditary angioedema. Clin Immunol 2005;114:10–16.
- Poppers PJ. Anaesthetic implications of hereditary angio-neurotic oedema. Can Anaesth 1987;34:76–78.
- Spyridonidou A, Iatrou C, Alexoudis A, et al. Peri-operative management of a patient with hereditary angioedema undergoing laparoscopic cholecystectomy. J Anaesthesia 2010;65: 74–77.

Članak primljen: 13. 06. 2011.; prihvaćen: 13. 05. 2012.

Adresa autorice: Dr. Marija Matas, Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova 13, 10000 Zagreb